

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-182436

(43)Date of publication of application : 07.07.1998

(51)Int.Cl.

A61K 9/20

A61K 47/10

A61K 47/38

(21)Application number : 09-299707

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 31.10.1997

(72)Inventor : ONO YASUO
MAKINO TADASHI
KIKUTA JUNICHI

(30)Priority

Priority number : 08290606 Priority date : 31.10.1996 Priority country : JP

(54) SOLID MEDICINAL PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a solid medicinal preparation capable of readily being taken without water, especially a solid preparation capable of quickly being decomposed and dissolved in the oral cavity by making the preparation contain erythritol, a crystalline cellulose and a disintegrator in a medicinal component.

SOLUTION: This solid medicinal preparation is composed of a medicinal component [e.g. a nutritive and tonic agent (vitamin A, etc.), an antipyretic analgesic and antiphlogistic agent (aspirin, etc.) and a psychotropic agent (chlorpromazine, etc.)] containing erythritol as one kind of sugaralcohol, a crystalline cellulose obtained by partially depolymerizing α -cellulose and purifying and a disintegrator (e.g. crospovidone). The solid medicinal formulation contains about 0.05-70wt.% of the medicinal component, about 5-90wt.% of erythritol, about 3-50wt.% of the crystalline cellulose and about 1-10wt.% of the disintegrator. The formulation is especially suitable for preparing of a medicine frequently requiring to be taken without water, such as an antifebrile, an analgesic, an antiphlogistic, an antianxiety agent, an analgesic and expectorant agent and a preventing and curing agent for motion sickness.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.05.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of extinction of right

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-182436

(43) 公開日 平成10年(1998) 7 月 7 日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/20

E

47/10

47/10

A

47/38

47/38

A

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-299707

(71) 出願人 000002934

(22) 出願日 平成 9 年 (1997) 10 月 31 日

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

(31) 優先権主張番号 特願平8-290606

(72) 発明者 大野 泰雄

大阪府大阪市淀川区田川 3 丁目 4 番 15-

(32) 優先日 平 8 (1996) 10 月 31 日

410号

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(72) 発明者 槇野 正

大阪府茨木市三島丘 2 丁目 12 番 39 号 1

(72) 発明者 菊田 潤一

大阪府茨木市西太田町 4 番 1 号

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外 1 名)

(54) 【発明の名称】 固形医薬製剤

(57) 【要約】

【課題】口腔内で速い崩壊性と溶解性を有する固形医薬製剤。

【解決手段】医薬成分、エリスリトール、結晶セルロースおよび崩壊剤を含有してなる固形医薬製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】(i) 医薬成分、(ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース、および(iv) 崩壊剤を含有してなる固形医薬製剤。

【請求項2】口腔内溶解型である請求項1記載の固形医薬製剤。

【請求項3】さらにマンニトールを含有する請求項1記載の固形医薬製剤。

【請求項4】崩壊剤がクロスボイドンである請求項1記載の固形医薬製剤。

【請求項5】エリスリトールを固形医薬製剤100重量部に対して約5～90重量部含有してなる請求項1記載の固形医薬製剤。

【請求項6】結晶セルロースを固形医薬製剤100重量部に対して約3～50重量部含有してなる請求項1記載の固形医薬製剤。

【請求項7】崩壊剤を固形医薬製剤100重量部に対して約1～10重量部含有してなる請求項1記載の固形医薬製剤。

【請求項8】(i) 医薬成分、(ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース、および(iv) 崩壊剤の成分が、均一に混合している請求項1記載の固形医薬製剤。

【請求項9】錠剤である請求項1記載の固形医薬製剤。

【請求項10】固形医薬製剤100重量部に対して、それぞれ約0.3～50重量部の(i) 医薬成分、約50～80重量部の(ii) エリスリトール、約5～20重量部の(iii) 結晶セルロースおよび約3～7重量部の(iv) 崩壊剤を含有してなる口腔内溶解型固形医薬製剤。

【請求項11】医薬成分が鎮痛剤又は乗物酔い予防・治療薬である請求項1記載の固形医薬製剤。

【請求項12】(ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース及び(iv) 崩壊剤を組み合わせて配合することを特徴とする(i) 医薬成分を含有する固形医薬製剤の口腔内崩壊性ないし溶解性の改善方法。

【請求項13】(ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース及び(iv) 崩壊剤の、口腔内崩壊性ないし溶解性の改善された(i) 医薬成分を含有する固形医薬製剤の製造への使用。

【請求項14】(i) 医薬成分、(ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース、および(iv) 崩壊剤を混合することを特徴とする固形医薬製剤の製造法。

【請求項15】固形医薬製剤が投与後1分以内に口腔内の唾液のみで完全に溶解する製剤である請求項14記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は固形医薬製剤、特に口腔内で水なしでも速い崩壊性あるいは溶解性を有する口腔内溶解型固形製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】通常、錠剤をはじめとする固形製剤は、経口投与により消化管内で崩壊、溶解して医薬成分を吸収せしめることを目的とし、口腔内での速い崩壊性や溶解性を通常示さない。ところが、人口の高齢化・生活環境の変化に伴い、錠剤の特徴である取り扱いの便さを保ちつつも、老人、小児が水なしでも容易に服用することができ、また水なしで手軽に何時、何処でも随時服用することのできる口腔内溶解型固形製剤の開発が要望されている。口腔内で速やかに崩壊し溶解する製剤をつくる技術としては、従来医薬成分を水性溶媒に溶解または懸濁させた後、プリスターバックの予め成形したポケットに充填し、この溶液を凍結乾燥するかあるいは真空乾燥し水分を除去して製造する方法が提案(特開昭53-44619, 特公昭62-50445号, 特再平5-812769等)されている。しかし、この方法は製造に時間を要し、また得られたものの強度が小さいため取り扱いに問題がある。さらに成形性の低い糖類に医薬成分を添加し成形性の高い糖類で造粒する方法(特再平7

(1995)-820380)があり、この方法により得られたものは流通過程において剤型が壊れない程度の硬度を有するが、造粒物を低圧で打錠するため成形性の高い糖類に見られる打錠障害等の問題がある。そのうえ口腔内における速やかな崩壊性と溶解性についても、さらに検討の余地が残されている。一方、湿式成形による口腔内溶解剤の研究も進められている。しかし、一般に崩壊性、溶解性の速い錠剤は強度が不足するという欠点を有している。一方、特開平1-268627, 同1-268628及び同8-270333には、エリスリトールを用いる医薬組成物や剤が記載されているが、口腔内での速壊解性の固形医薬製剤についての具体的記載はない。このような観点から、口腔内で優れた崩壊性と溶解性とを示すと共に製剤工程、さらには流通過程において損傷することのない適度な強度を有する製剤の開発が望まれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は水なしでも容易に服用することができる固形医薬製剤、特に口腔内で速やかに崩壊し溶解する固形医薬製剤を提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意検討の結果、医薬成分にエリスリトールと結晶セルロースと崩壊剤との3成分を処方した製剤は、口腔内で速やかに崩壊・溶解する性質を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は(1)(i) 医薬成分、(ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース、および(iv) 崩壊剤を含有してなる固形医薬製剤、(2)口腔内溶解型である前記(1)記載の固形医薬製剤、

(3)さらにマンニトールを含有する前記(1)記載の固形医薬製剤、

(4) 崩壊剤がクロスボドンである前記(1)記載の固形医薬製剤、

(5) エリスリトールを固形医薬製剤100重量部に対して約5~90重量部含有してなる前記(1)記載の固形医薬製剤、

(6) 結晶セルロースを固形医薬製剤100重量部に対して約3~50重量部含有してなる前記(1)記載の固形医薬製剤、

(7) 崩壊剤を固形医薬製剤100重量部に対して約1~10重量部含有してなる前記(1)記載の固形医薬製剤、

(8) (i) 医薬成分、(ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース、および(iv) 崩壊剤の成分が、均一に混合している前記(1)記載の固形医薬製剤、

(9) 錠剤である前記(1)記載の固形医薬製剤、

(10) 固形医薬製剤100重量部に対して、それぞれ約0.3~50重量部の(i) 医薬成分、約50~80重量部の(ii) エリスリトール、約5~20重量部の(iii) 結晶セルロースおよび約3~7重量部の(iv) 崩壊剤を含有してなる口腔内溶解型固形製剤、

(11) 医薬成分が鎮痛剤又は薬物酔い予防・治療薬である前記(1)記載の固形医薬製剤、

(12) (ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース及び(iv) 崩壊剤を組み合わせることを特徴とする(i) 医薬成分を含有する固形医薬製剤の口腔内崩壊性ないし溶解性の改善方法、

(13) (ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース及び(iv) 崩壊剤の、口腔内崩壊性ないし溶解性の改善された(i) 医薬成分を含有する固形医薬製剤の製造への使用、

(14) (i) 医薬成分、(ii) エリスリトール、(iii) 結晶セルロース、および(iv) 崩壊剤を混合することを特徴とする固形医薬製剤の製造法、

(15) 固形医薬製剤が投与後1分以内に口腔内の唾液のみで完全に溶解する製剤である前記(14)記載の製造法に関する。

本発明で用いられる医薬成分としては、固体状、粉末状、結晶状、油状、溶液状など何れの形状のものでもよく、例えば滋養強壮保健薬、解熱鎮痛消炎薬、向精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、催眠鎮静薬、鎮痙薬、胃腸薬、制酸剤、鎮咳去痰剤、歯科口腔用薬、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、冠血管拡張剤、末梢血管拡張剤、利胆剤、抗生物質、化学療法剤、糖尿病用剤、骨粗しょう症用剤、骨格筋弛緩薬、鎮痛剤乃至は薬物酔いなどから選ばれた1種または2種以上の成分が用いられる。

【0005】滋養強壮保健薬には、例えばビタミンA類(ビタミンAとその誘導体を含む、以下同様に略称する)、ビタミンD類、ビタミンE類(酢酸d-α-トコフェロールなど)、ビタミンB₁類(ジベンゾイルチア

ミン、フルスルチアミン塩酸塩など)、ビタミンB₂類(酪酸リボフラビンなど)、ビタミンB₆類(塩酸ピリドキシンなど)、ビタミンC類(アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ナトリウムなど)、ビタミンB₁₂類(酢酸ヒドロキシコバラミンなど)などのビタミン、カルシウム、マグネシウム、鉄などのミネラル、タンパク、アミノ酸、オリゴ糖、生薬などが含まれる。解熱鎮痛消炎薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、塩酸ジフェンヒドラミン、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ノスカピン、塩酸メチルフェドリン、塩酸フェニルプロパノールアミン、カフェイン、無水カフェイン、セラベプターゼ、塩化リゾチーム、トルフェナム酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウム、フルフェナム酸、サリチルアミド、アミノピリン、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ペンタゾシンなどが挙げられる。向精神病薬としては、例えばクロルプロマジン、レセルピンなどが挙げられる。抗不安薬としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパムなどが例示される。抗うつ薬としては、例えばイミプラミン、マプロチリン、アンフェタミンなどが例示される。

【0006】催眠鎮静薬としては、例えばエスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼパム、フェノバルビタールナトリウムなどが例示される。鎮痙薬には、例えば臭化水素酸スコポラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸ババベリンなどが含まれる。胃腸薬には、例えばジアスターゼ、含糖ペプシン、ロートエキス、リパーゼAP、ケイヒ油などの健胃消化剤、塩化ベルベリン、耐性乳酸菌、ビフィズス菌などの整腸剤などが含まれる。制酸剤としては、例えば炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、沈降炭酸カルシウム、酸化マグネシウムなどが挙げられる。鎮咳去痰剤としては、例えば塩酸クロベラスチン、臭化水素酸デキストロメトルファン、テオフィリン、グアヤコールスルホン酸カリウム、グアイフェネシンなどが挙げられる。歯科口腔用薬としては、例えばオキシテトラサイクリン、トリアムシノロンアセトニド、塩酸クロルヘキシジン、リドカインなどが例示される。抗ヒスタミン剤としては、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、プロメタジン、塩酸イソチベンジル、d1-マレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられる。強心剤としては、例えば塩酸エチレフリンなどが挙げられる。不整脈用剤としては、例えば塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノロール、ビンドロロールなどが含まれる。利尿剤としては、例えばイソソルビド、フロセミドなどが挙げられる。血圧降下剤としては、例えば塩酸デラブリル、カプトプリル、臭化ヘキサメトニウム、塩酸ヒドララジン、塩酸ラベタロール、メチルドーパなどが挙げられる。

【0007】血管収縮剤としては、例えば塩酸フェニレ

フリンなどが挙げられる。冠血管拡張剤としては、例えば塩酸カルボクロメン、モルシドミン、塩酸ベラパミルなどが挙げられる。末梢血管拡張剤としては、例えばシンナリジンなどが例示される。利胆剤としては、例えばデヒドロコール酸、トレピブトンなどが例示される。

抗生物質には、例えばセファレキシン、アモキシシリン、塩酸ピブメシリナム、塩酸セフォチアムなどのセフェム系、ベネム系およびカルバベネム系抗生物質などが含まれる。化学療法剤としては、例えばスルファミチゾール、チアゾスルホンなどが挙げられる。糖尿病用剤としては、例えばトルブタミド、ボグリボースなどが挙げられる。骨粗しょう症用剤としては、例えばイブリフラボンなどが挙げられる。骨格筋弛緩薬としては、メトカルバモールなどが挙げられる。鎮痛剤又は乗物酔い予防・治療薬としては、塩酸メクリジン、シメンヒドリナートなどが挙げられる。医薬成分は、一般に医薬、食品分野などで用いられる希釈剤などによって希釈されたものであってもよい。また、医薬成分の少なくとも一種が油状のものであってもよい。

【0008】本発明で用いられる医薬成分の中で本発明に特に適するものとしては、例えば上述のビタミン類、生薬、解熱鎮痛消炎薬、抗不安薬、催眠鎮静薬、胃腸薬、鎮咳去痰剤、血圧降下剤、糖尿病用剤、骨粗しょう症用剤、骨格筋弛緩薬、鎮痛剤又は乗物酔い予防・治療薬などが挙げられる。本発明は、水なしでのむ必要のあることの多い医薬である解熱、鎮痛、消炎薬、抗不安剤、鎮咳去痰剤、鎮痛剤又は乗物酔い予防・治療薬の製剤に特に好適に適用される。本発明の固形医薬製剤は、前記医薬成分を、通常約0.05～70重量%、好ましくは約0.1～50重量%、さらに好ましくは約0.3～30重量%含む。本発明の製剤原料の一つとして使用するエリスリトールは、糖アルコールの一種であり、通常ぶどう糖を原料として酵母による発酵により生産される。通常、粒度が50メッシュを通過し得るものが用いられ、これは、市販品（日研化学（株）製品）として入手することができる。エリスリトールは、固形医薬製剤100重量部に対して通常、約5～90重量部、好ましくは約10～80重量部、さらに好ましくは約20～80重量部となるように含有させる。とりわけ、約50～80重量部程度含有させると好適であることが多い。

【0009】本発明で使用することのできる結晶セルロースは、微結晶セルロースと云われているものも含み、 α -セルロースを部分的に解重合して、精製したものであればよい。各種グレード、例えばセオラスKG 801、アビセルPH 101、アビセルPH 102、アビセルPH 301、アビセルPH 302、アビセルRC-591（結晶セルロース・カルメロースナトリウム）などを用いることができる。これら結晶セルロースは単独使用でもよいが、二種以上併用することもできる。好ましくは高成形アビセルといわれているセオラスKG

801が挙げられる。これら原料は市販品（旭化成（株）製）として入手することができる。結晶セルロースは、固形医薬製剤100重量部に対して約3～50重量部、好ましくは約5～40重量部となるよう含有させる。とりわけ、約5～20重量部程度配合するのが好ましい。

【0010】本発明で使用することのできる崩壊剤としては、本発明の目的を損なわない限り、製剤分野で慣用される崩壊剤を用いることができる。好ましい崩壊剤としては、例えばクロスボビドン（ISP Inc., BASF）、クロスカルメロースナトリウム（FMC-旭化成）、カルメロースカルシウム（五徳薬品）などスーパー崩壊剤と称される崩壊剤が特に好ましい。その他の好ましい崩壊剤としては、例えば、カルボキシメチルスターチナトリウム（松谷化学（株））、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、コーンスターチなどを挙げるることができる。これら崩壊剤は単独使用のほか、二種以上併用することもできる。例えばクロスボビドン単独、あるいはクロスボビドンと他の崩壊剤との併用が考えられる。尚、クロスボビドンは、クロスリンクト（架橋）ボビドン、コリドンCL（BASF社製）、（ポリブラストンXL）、ポリブラスドン、XL-10、INF-10（ISP社製）、ポリビニルポリピロリドン、PVPP、1-ビニル-2-ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、1-エチニル-2-ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよい。通常分子1,000,000を超えている。このような崩壊剤は、固形医薬製剤100重量部に対して、通常約1～15重量部、ふつう約1～10重量部程度含有させて、より好ましくは約3～7重量部程度となるよう含有させる。

【0011】本発明の製剤では、以上の成分のほかに、マンニトールを、好ましくは固形医薬製剤100重量部に対して約5～90重量部付加して使用することができる。マンニトールは市販品（東和化成（株））として入手することができ、通常その粒度が150メッシュを通過し得るものを使用する。本発明の固形医薬製剤は、特に口腔内溶解型固形製剤として有用であり、これは固形ではあるが、そのまま飲み込まず口腔内で溶解または崩壊させて服用する製剤である。固形製剤は、通常顆粒、錠剤などを挙げることができるが、本発明の固形製剤としては、錠剤が好ましく、錠剤の場合適度な硬度を有することが特徴である。

【0012】本発明の製剤には発明の効果に支障のない限り、一般製剤の製造に用いられる種々の添加剤を含んでいてもよい。このような添加剤とし、例えば結合剤、酸味料、発泡剤、人口甘味料、香料、滑沢剤、着色剤などが挙げられる。結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロー

ス、 α 化デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルランなどが挙げられる。酸味料としては、例えばクエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。発泡剤としては、例えば重曹などが挙げられる。人口甘味料としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カルcium、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。香料としては、例えばレモン、レモンライム、オレンジ、メントールなどが挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが例示される。着色剤としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、ベンガラなどが挙げられる。本発明の製剤は、上記した成分を均一に含有しているのが好ましい。すなわち各成分が製剤全体に一樣に分布しているのが好ましい。

【0013】本発明の製剤は、医薬製剤分野の慣用技術に従い、製造することができる。通常医薬成分と他の製剤原料成分とを混合し、要すればさらに練合又は乾燥乃至成形工程を経て、製造される。錠剤の場合、このようにして得られた製剤をさらに打錠することにより製造される。医薬成分と製剤原料成分との混合は、一般に用いられる混合方法、例えば混合、練合などにより行われる。具体的には、バッチカルグラニューレーターVG10（パウレック社製）、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）などを用いて混合することができる。医薬成分および製剤原料成分を含む混合物は、直接打錠してもよいが、通常打錠する前に練合される。水分を含む混合物の練合には、製剤の製造手段として一般に用いられる方法を用いることができる。例えば医薬成分と原料成分とを混合する際に用いられる上記装置などを用いて練合できる。乾燥は、例えば真空乾燥、凍結乾燥、自然乾燥、流動層乾燥など製剤一般の乾燥に用いられる何れの方法によってもよい。

【0014】錠剤を製造するための打錠には、一般に錠剤の成型または造粒に用いられる装置が用いられる。例えば、単発錠剤機（菊水製作所製）、ロータリー式錠剤機（菊水製作所製）などを用いることができる。打錠の際の成型圧力は、通常0.5～3 ton/cm²である。かくして得られる本発明の固形医薬製剤、特に口腔内溶解型錠剤は、口腔内での速やかな崩壊性および溶解性を示す。すなわち、本発明の口腔内溶解型錠剤の口溶け時間（健康な成人男子の口腔内の唾液で錠剤が完全に溶解するまでの時間）は、通常約0.1～1.0分、好ましくは約0.1～0.8分、より好ましくは約0.1～0.5分程度である。また硬度（錠剤硬度計による測定値）は、通常約2～15 kg、好ましくは約3～10 kg程度である。従って、本発明の口腔内溶解型錠剤は、高齢者用、小児

用の服用しやすい錠剤として、また一般成人の緊急時の安全な製剤として、それぞれの医薬成分を含有する従来の医薬製剤と同様にそれぞれの医薬成分の有効な種々の病気の治療、予防にそれらの治療・予防を必要とする患者に用いることができ、長期間の保存、安定性にも優れている。本発明の製剤は、のみこむ必要はなく、口腔中で、唾液だけで容易に溶けるので、水なしでのむことができる点をのぞいて従来の経口剤と同様に投与することができる。又、本発明の製剤は、毒性が低く、安全に、小児から高齢者まで幅広い人に投与できる。投与量は、医薬成分の種類、患者の重篤度、年齢にもよるが従来の経口剤と同程度である。例えば、塩酸メクリジンの場合、成人1日当りの投与量は、活性成分として約1～100 mg、好ましくは、約10～75 mgである。臭化水素酸スコボラミンの成人1人当りの投与量は、活性成分として、約0.01～1 mg、好ましくは、約0.05～0.5 mgである。

【0015】

【発明の実施の形態】以下、実施例と比較例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0016】

【実施例】なお、実施例および比較例で得られた錠剤は下記試験法によって、その物性を測定した。

（1）硬度試験

錠剤硬度計（シュロイニーゲル社製）を用いて測定した。試験は3～10回行い、その平均値を示した。

（2）口腔内溶解時間

成人男子において、錠剤が口腔内の唾液のみで完全に崩壊、溶解するまでの時間を測定した。

実施例1～2および比較例1～3

〔表1〕に本発明の製剤の処方である実施例1、2と比較のための処方として比較例1、2、3を示した。各処方例について医薬成分、エリスリトール（日研化学（株）製）、マンニトール（東和化成（株）製）、結晶セルロース（旭化成（株）製）、クロスボビドン（polyplasdone XL-10、ISP Inc. 製）を練合機（パウレック バッチカルグラニューレーター）に仕込み、50%エタノール溶液で練合（400 rpm、3分間）した。乾燥後パワーミル（1.5 mmスクリーン）で整粒し、ステアリン酸マグネシウム0.3%を配合し、ロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）を用いて、1錠400 mg、10 mmφ、隅角の枠で打錠圧1.2 ton/cm²で打錠した。得られた錠剤について硬度と口腔内溶解時間の測定を行った。その結果を〔表2〕に示した。

【0017】

〔表1〕

10

20

30

40

処 方	実 施 例		比 較 例		
	1	2	1	2	3
塩酸メクリジン	50	50	50	50	50
臭化水素酸スコポラミン	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
カフェイン	40	40	40	40	40
ビタミンB ₆	20	20	20	20	20
エリスリトール	529.75	264.8	844.8	284.8	284.8
マンニトール	—	264.95	344.85	284.95	284.95
低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	—	—	—	—	120
結晶セルロース	120	120	—	120	—
クロスボビドン	40	40	—	—	—
計	800.0g	800.0g	800.0g	800.0g	800.0g

【表2】

物 性	実 施 例		比 較 例		
	1	2	1	2	3
硬度 (kg)	5.2	6.2	2.3	5.0	6.2
口腔内溶解時間 (秒)	18	25	115	92	140

【0018】実施例3～4および比較例4
 【表3】に本発明の製剤の処方である実施例3、4と比較のための処方として比較例4を示した。各処方例について医薬成分、エリスリトール（日研化学（株）製）、マンニトール（東和化成（株）製）、結晶セルロース（旭化成（株）製）、クロスボビドン（ISP Inc. 製）、およびステアリン酸マグネシウム1.0%を混合

*し直接打錠法により、ロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）を用いて、1錠400mg、10mmφ、隅角の枠で打錠圧1.2 ton/cm²で打錠した。得られた錠剤について硬度と口腔内溶解時間の測定を行った。その結果を【表4】に示した。

【0019】

【表3】

処 方	実 施 例 3	実 施 例 4	比 較 例 4
塩酸メクリジン	50	50	50
臭化水素酸スコポラミン	0.25	0.25	0.25
カフェイン	40	40	40
ビタミンB ₆	20	20	20
エリスリトール	204.90	204.90	204.90
マンニトール	204.85	204.85	204.85
低置換度ヒドロキシプロピル セルロース	—	—	240
結晶セルロース	240	240	—
クロスボビドン	40	—	40
クロスカルメロースナトリウム	—	40	—
計	800.0g	800.0g	800.0g

【表4】

物 性	実 施 例 3	実 施 例 4	比 較 例 4
硬度 (kg)	6.6	5.1	6.8
口腔内溶解時間 (秒)	33	45	105

【0020】実施例5

〔表5〕に本発明の製剤の処方である実施例5と、比較のための処方として比較例5を示した。各処方例について医薬成分、エリスリトール（日研化学（株）製）、結晶セルロース（旭化成（株）製）、クロスボビドン（I 10 SP Inc. 製）、クエン酸、アスパルテームを流動層造粒機（パウレック（株）LAB1）に仕込み、水を使用して造粒をおこなった。但し、その際臭化水素酸スコポラミンは水200mlに溶解して、スプレーしながら添*

* 加し造粒をおこなった。得られた造粒物にステアリン酸マグネシウム0.5%を混合し、ロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）を用い、1錠400mg、10mmφ、隅角の枠で打錠圧0.8 ton/cm²で打錠した。得られた錠剤について硬度と口腔内溶解時間の測定を行った。その結果を〔表6〕に示した。

【0021】

〔表5〕

処 方	実 施 例 5	比 較 例 5
塩酸メクリジン	31.25	31.25
臭化水素酸スコポラミン	0.16	0.16
カフェイン	12.5	12.5
ビタミンB ₆	6.25	6.25
エリスリトール	344.34	344.34
低置換度ヒドロキシ プロピルセルロース	—	75
結晶セルロース	75	—
クロスボビドン	25	25
クエン酸	5.0	5.0
アスパルテーム	0.5	0.5
計	500.0g	500.0g

〔表6〕

物 性	実 施 例 5	比 較 例 5
硬度 (kg)	6.1	6.7
口腔内溶解時間 (秒)	28	85

【0022】実施例6

〔表7〕に本発明の製剤の処方である実施例6を示した。

〔表7〕

	実施例 6
塩酸メクリジン	25.0
臭化水素酸スコポラミン	0.25
エリスリトール	640.0
結晶セルロース	80.55
クロスボビドン	40.0
クエン酸	8.0
アスパルテーム	1.2
軽質無水ケイ酸	1.0
黄色5号アルミニウムレーキ	(微量)
1-メントール	(微量)
ステアリン酸マグネシウム	4.0
計	800.0

医薬成分、エリスリトール（日研化学（株）製）、結晶セルロース（旭化成（株）製）、クエン酸、アスパルテーム、黄色5号アルミニウムレーキを流動層造粒機（パウレック（株）LAB1）に仕込み、水を使用して造粒をおこなった。但し、その際、臭化水素酸スコボラ

ミンは水200mlに溶解し、スプレーしながら、添加し、造粒を行った。得られた造粒物に、クロスボビドン（ISP INC製）、軽質無水ケイ酸、1-メントール、ステアリン酸マグネシウム 0.5%を混合し、ロータリー式打錠機（菊水製作所（株）製）を用い、1錠400mg、10mmφ、隅角の杵で打錠圧0.8 ton/cm²で打錠した。得られた錠剤について硬度、口腔内溶解時間の測定を行った。その結果を〔表8〕に示す。

〔表8〕

10

	実施例 6
硬度 (kg)	5.7
口腔内溶解時間 (秒)	23

【0023】

【発明の効果】本発明の口腔内溶解型錠剤は、優れた崩壊性あるいは溶解性を有しているため服用が容易であり、かつ適度な強度を有しているため長期間の保存、安定性に優れている。従って、含まれている医薬成分に応じて適用される患者、特に高齢者または小児患者の病気の治療、予防に好適に用いることができる。

20

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.